

Erken Başlangıçlı Şizofrenide Son Gelişmeler

Prof. Dr. Burak Baykara

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri AD

Kasım 2025

Pamukkale-Denizli

- K. Ludwig Kahlbaum katatoniye tanımladı (1874). Affektif sorun, epilepsi, Tbc ile ilişkilendirdi.
- Emil Kräpelin, dementia praecox veya parafreni (1911), manik-depresif bozuklukla ayrımını tanımladı
- Eugen Bleuler, şizofreni adını koydu (1913), 4A belirtisi (Affektif, Asosiyasyon, Otizm, Ambivalans) Sanrı ve halüsinasyonları aksesuar belirti olarak tanımladı
- Kurt Schneider (1959), birinci sıra belirtileri tanıttı
- T.J.Crow (1980) pozitif ve negatif belirtiler
- 1990'lardan itibaren Şizofreniye eşlik eden gelişimsel sorunlar gösterilmeye başlandı
- DSM-5 (sanrı, hallüsinasyon, dezorganize konuşma, dezorganize davranış, negatif belirtiler) 1ay/6 ay
- Psikotik duruma bağlı olarak da prodrom, aktif, rezidüel fazları var.

DSM-I (1952), DSM-II (1968)

295.8* Schizophrenia, childhood type*

This category is for cases in which schizophrenic symptoms appear before puberty. The condition may be manifested by autistic, atypical, and withdrawn behavior; failure to develop identity separate from the mother's; and general unevenness, gross immaturity and inadequacy in development. These developmental defects may result in mental retardation, which should also be diagnosed. (This category is for use in the United States and does not appear in ICD-8. It is equivalent to "Schizophrenic reaction, childhood type" in DSM-I.)

Erken Başlangıçlı Şizofreni

- Erken Başlangıçlı Şizofreni (EBŞ) 18 yaş altında tanı
- Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (Çocukluk başlangıçlı Şizofreni) 13 yaş altı tanı
- Erişkin Başlangıçlı Sch ile Erken Başlangıçlı Sch arasında Tanı kriterleri aynı
- Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (Çocukluk başlangıçlı Şizofreni) oldukça nadir görülen bir durum, insidans 1/10,000 den daha düşüktür.
- Buna karşın çocuklarda psikotik deneyimler, psikoz benzeri yakınmalar oldukça sıktır.
- Çocukluk çağında psikotik deneyimler çocuk popülasyonunda %5 kadar görülebilir (Kelleher I ve ark. 2012)

Erişkin vs Çocuk-Ergen Farkı

- Erken başlangıçlı sch'de hallüsinasyonlar erişkinden farklı olarak multimodaldır.
- Erken Başlangıçlı Sch, Erişkin Başlangıçlı Sch'nin daha ağır formlarına karşılık gelir.
- Erken Başlangıçlı Sch'de, prepsikotik gelişimsel Bozukluklar, Beyin anormallikleri, Genetik risk faktörleri çok daha güçlü
- EBŞ ve ÇBŞ'li çocukların %67'si premorbid sosyal, motor ve dil problemleri yaşar. Bunun yanında komorbid mood ve anksiyete sorunları mevcuttur (Driver DI ve ark. 2020).

- Çocuk ve ergenlerde Psikoz *Clinical High Risk* ile ilgili önleyici girişimlerin etkilerinin incelendiği bir meta analizde; bu girişimler plasebo veya hiç girişim olmaması ile karşılaştırılmış;
- Psikoza dönüşümü ve Depresif yakınmaları engelleyemiyor,
- Genel işlevselliği düzeltici etkisi var (ES 0.9), Toplam belirtilere düzeltici etkisi var (ES 0.67), Pozitif semptomlara en az etki (ES 0.37) (Metaanaliz, 24 çalışma, n=1319 çocuk ergen, girişimler çok çeşitli, birbirlerine üstünlük gösterilememiş, Frearson G ve ark. 2025)

Sch ve OSB

- Erken başlangıçlı Sch'de, psikoz ortaya çıkmadan önce, olguların %27'si OSB tanısı almaktadır (Riglin ve ark. 2017).
- Çocukluk başlangıçlı Sch'de, OSB tanısı oranı %25 (Rapoport J ve ark. 2009) ve %28 (Sporn AL ve ark. 2004) olarak bulunmuştur.
- İsveç'de ilk atak hospitalize edilen (16-25 yaş, n=2091) psikoz grubunda OSB oranı %5 (OR 2.3, $p<.05$), OSB grubunun psikoz kliniği daha ağır (Stralin p ve ark. 2019).

Sch ve OSB

- Bunun yanında OSB grubunda da Sch spektrum bozuklukları oranı da dramatik olarak artmaktadır.
- OSB grubunda Sch spektrum bozuklukları oranı %35 (Chisholm K ve ark. 2015)
- İsveçte yapılan başka bir çalışmada Zihinsel yetersizliği olmayan OSB grubunda, non-affektif psikoz riski **5.6**;
- Zihinsel yetersizliği olan OSB grubunda, non-affektif psikoz riski **3.5** (Selten JP ve ark. 2015); Psikoza dönüşen grupta; yetersiz erken pragmatik dil kullanımı, yoğun ritüeller ve alışkanlıkların varlığı risk faktörleri olarak belirmektedir.

OSB'de ne oluyor?

- Otistik bireyin beyninde veri işleme süreçleri bozulmaktadır.
- Yetersiz bağlantılanma sinyalin gücünü azaltırken (DSM-5, A kriteri), Aşırı bağlanma ise gürültünün gücünü artırmaktadır (DSM-5, B kriteri).
- Uzun-menzilli bağlantı gücü azalırken, kısa menzilli bağlantı anarşik biçimde artmaktadır.
- Farklı bir network formasyonu var. Merkezinde **prefrontal-temporal sinaps** yapısında bozulma var.
- Psikofarmakoloji OSB'de çekirdek semptomları hedef alamıyor. Psikofarmakolojinin primer hedefi OSB ile ilişkili komorbid durumlar.

OSB'de neler oluyor?

- Beyin nöronal network genel olarak hiperarousal
- **Hem santral, hem periferik hem de enteral immün sistem de hiperarousal** (Rose DR ve Ashwood P, 2015)

Sch'de neler oluyor?

- Şizofreni, psikotik bozuklukların prototipi, ancak psikozdan fazlası
- Tek bir bozukluk değil, farklı zaman sürecinde, farklı sistemleri etkileyen birçok sorun oluyor.

Nöroinflamasyon, defektif network formasyonu, aşırı budanma, kognitif sorunlar, eksitasyon/inhibisyon dengesizliği vs.

- GWAS çalışmalarında rare-variantları bilebilsek de (örn 22q11.2 del) genomdan bozukluğa giden yolu bilemiyoruz. (nörolojik sorunlardan farklı)

Sch'de neler oluyor?

- Şizofreni ile ilişkili genetik varyantlar, özellikle piramidal nöronlarda (yani, korteksin primer glutamaterjik/uyarıcı nöronlarında),
- striatumun *medium spiny* nöronlarında (yani, primer dopaminerjik nöronlar)
- ve kortikal internöronlarda (yani, primer GABAerjik/inhibitör nöronlar, parvalbümin+ internöronlarda) ifade edilen genlerde işleyişi bozmaktadır (Skene ve ark. 2018)

Sch'de neler oluyor?

- Sistem global olarak bozulduğunda apoptoz ve eliminasyon için açık hedef konumuna geliyor.

İlgili Networkler elimine olurken spektrum biçiminde psikoza uzanan bir klinik görünüm ortaya çıkıyor.

- PV+ internöronlar, gama osilasyonları adı verilen yüksek frekanslı beyin dalgalarını üretmek ve senkronize etmek için de kritik öneme sahiptir.
- Bu osilasyonların, çalışma belleği ve dikkat dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlevler için önemli olduğu düşünülmektedir.
- Şizofrenide gama osilasyonları da bozulmaktadır. PV+ internöronların işlev bozukluğunun bilişsel işlev bozulmalarına da önemli katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Sch'de neler oluyor?

- İmmünolojik olarak
- Kronik low-grade nöroinflamasyon
- Mikroglial aktivasyon
- Kan-beyin bariyerinin bozulması
- Uygunsuz sitokin üretimi, uygunsuz hücreyel immün aktivasyon
- Nöronal işlevlerin bozulması (Suprunowicz ve ark. 2025)

Genetik

- İnsan genomunun ilk taslak haritası 2001'de tamamlandı.
- İlk "tam dizi" insan genomu 2003'te yayınlandı. Yeni bir çağın müjdecisi olarak duyuruldu.
- İnsan Genomu
- Yak. 22,000 gen
- Yak. $3,2 \times 10^9$ baz çifti, içerir.
- Herhangi bir bireyin, referans insan genom dizisiyle karşılaştırıldığında, üç milyon dan fazla genetik dizilim farkı vardır. Bu farklılıklar **varyant** olarak adlandırılır.
- Bunların çoğu tek nükleotid polimorfizmi (SNP) biçiminde. 1000-2000 baz dizilimi içinde bir SNP var. Bu farklılıkların (varyant) %95 kadarı common (ortak, yaygın, genel) variant. Common variant demek, insan popülasyonunun %5'inden fazlasında ortak olan demek.
- Herhangi iki insan arasında DNA diziliminin %99.8'i tıpatıp aynıdır.

GWAS (Genome Wide Association Studies)

- GWAS, genom boyutunda, genetik markerlar (SNP) ve fenotip arasındaki ilişkiyi test eder.
- Bu genetik markerlar çoğunlukla SNP biçimindedir.
- SNP özellikle olgu grubunda istatistiksel olarak (**5×10^{-8}**) daha fazla ise; SNP'lerin ilişkili olduğu (yakınlıkta bulunduğu) gen/genlerin Bozuklukla ilişkili olabileceği düşünülür.
- GWAS daki en az anlamlılık **5×10^{-8}** düzeyinde olmalıdır. Bu nedenle çok büyük gruplar gerekmektedir.
- GWAS korelasyon değeri verir. Nedensellik göstermez.

GWAS-II

- GWAS dikotomik fenotiple sınırlı değil. Yalnızca var/yok demiyor.
- Kantitatif ölçülebilir traitler bu metotla ölçülebiliyor (Örn DEHB ilişkili genetik mimari ile sigara kullanımı, obezite ilişkisi gibi).
- GWAS ile her olgunun **poligenik risk skoru** hesaplanabiliyor.
- Bireyin sahip olduğu risk alleleri ve her bir allelin etki büyüklüğü çarpanı ile Poligenik risk skoru hesaplanır.

GWAS

Nature. 2022 April ; 604(7906): 502–508. doi:10.1038/s41586-022-04434-5. Trubetskoy et al.

- Sch ile bugüne kadar yapılmış olan en büyük olgu sayılı GWAS çalışması
- (Sch n=76,755, Kontrol n=243,649)
- 120 gen lokusu Sch ile asosiyasyon göstermiştir.
- Bu genler, izole olarak CNS inhibitör ve eksitatör nöronları ile ilişkili, Sinaptik organizasyon, diferansiyasyon ve transmisyonla ilişkili
- Genetik mimaride kadın/erkek farkı yok.

GWAS

- <https://youtu.be/XR125D1gUbk?si=YZTLazKKiUMP8h51> (7:21)
- <https://youtu.be/GtYMIxzU97Y?si=zyx6mYYG1Q2Qm5eI> (25:09)

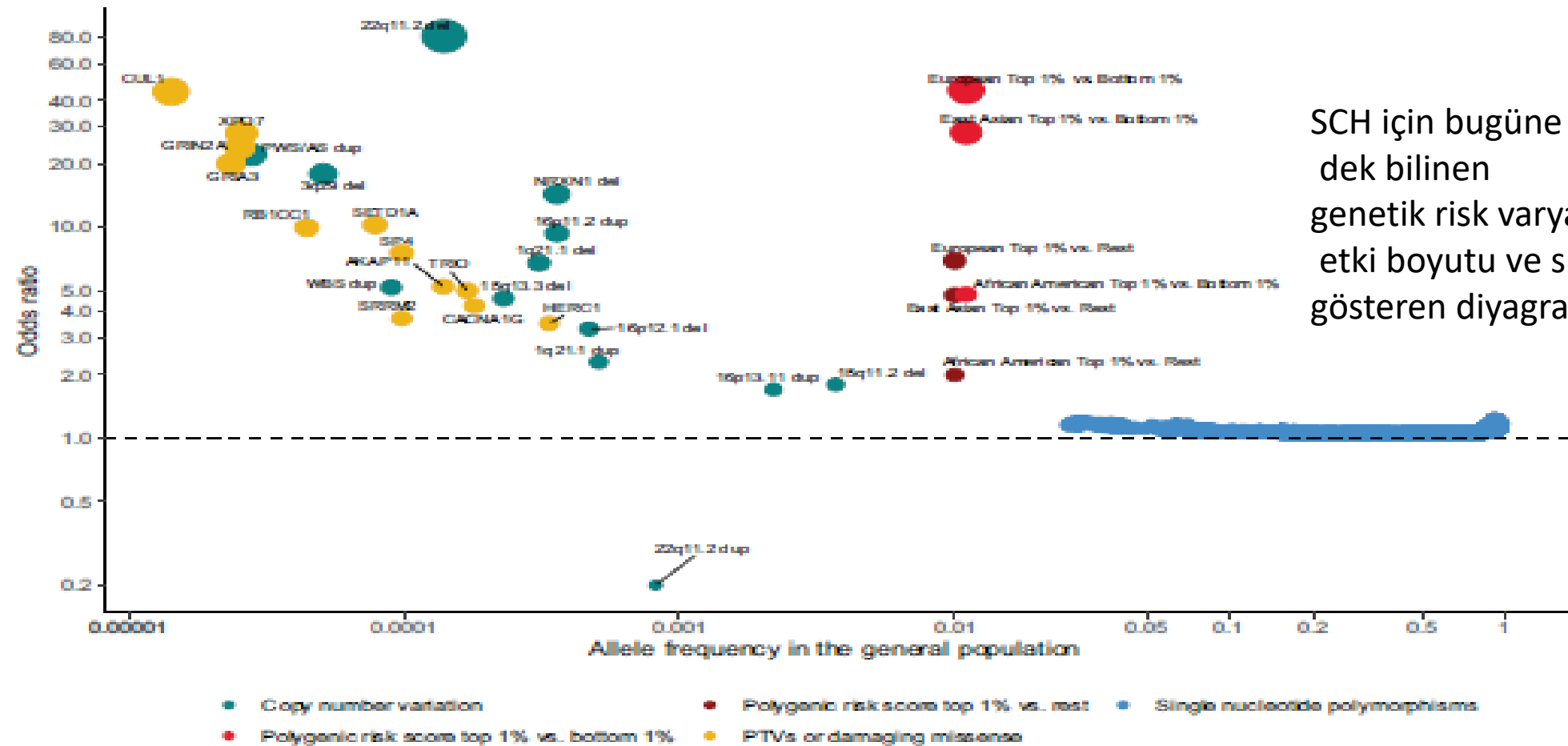
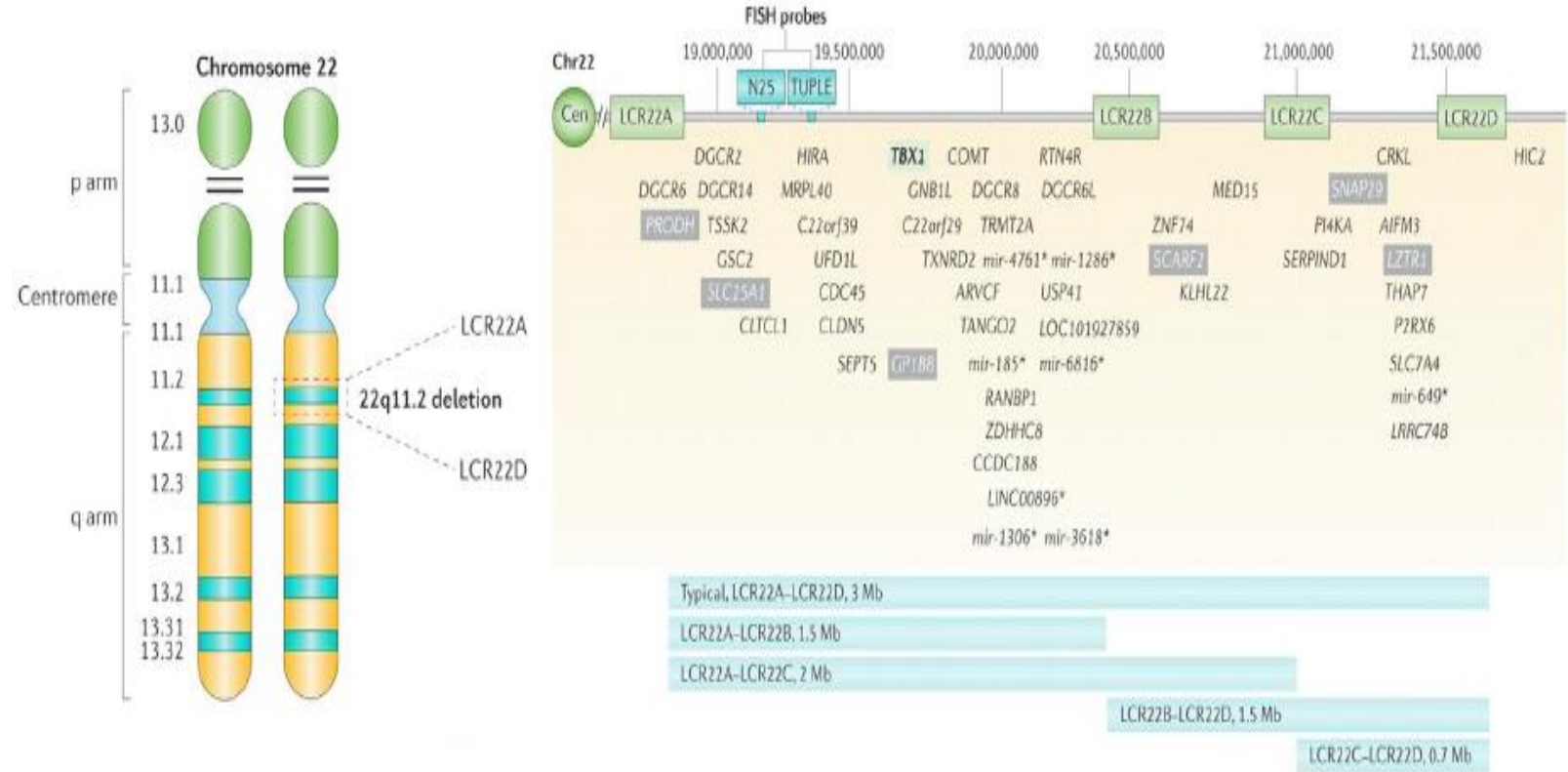


Fig. 1 Effect size and frequency of known risk variants for schizophrenia. Effect sizes expressed as odds ratios (OR) versus general population frequencies for copy number variants (CNVs), damaging rare coding variants (protein-truncating variants (PTVs) or missense variants), common single nucleotide polymorphisms (SNPs), and polygenic risk scores (PRS). The OR less than 1 of 22q11.2 del and PWS/AS dup denotes a protective effect. CNVs effect sizes are from [20]. To constrain the ORs for 22q11.2 del and PWS/AS dup below infinity, a single carrier for each CNV was added to the controls. Dup and del refer to duplication and deletions. PTV and missense associated genes are from references [29, 30]. Population frequencies and ORs for RCV associated genes are from [29]. RCV effect sizes refer to the excess burden of RCVs in the named gene. CNV and RCV effect sizes are imprecise due to the small number of observations. SNP and PRS data are from [12]. PRS ORs are given for individuals in the top centile relative to all other individuals, and top centile versus the bottom centile. Data for European, East Asian and African American genetic ancestry are given separately. The effect size in the Latino population is not plotted as it has not yet been estimated in sufficient samples. It should be noted that most rare alleles are not expected to confer large effects. The shape of the curve provides an indication of the maximum frequency that selection pressures permit alleles of a given effect size to attain, not the expected effect size for an allele of a particular frequency.

22q11.2 Delesyonu



Prevalans 1:2000

1:1000 gebelik

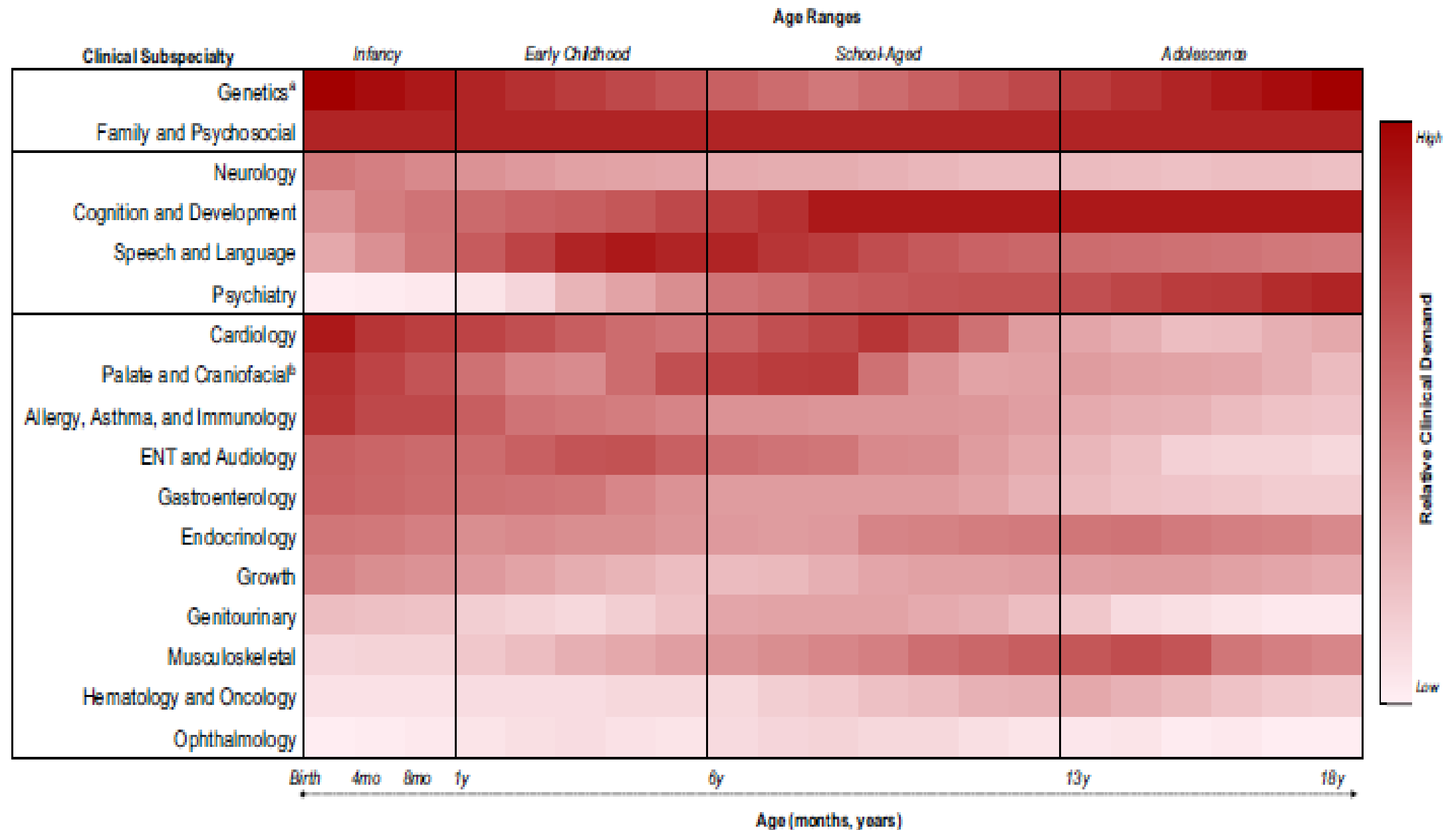
İnsanda en sık görülen mikrobelesyon sendromu

Genetics	Immunology
Additional clinically relevant variant	T cell lymphopenia
Prenatal	Recurrent infections
Congenital heart disease (mostly conotruncal)	Low immunoglobulins, humoral deficits
Thymic hypoplasia/aplasia	Asthma and allergies
Dilated cavum septum pellucidum	Autoimmune cytopenia (ITP, AHA)
Palatal anomalies	Juvenile idiopathic arthritis, vitiligo
Renal anomalies, umbilical hernia	Hematology/Oncology
Skeletal (butterfly vertebrae, club foot, polydactyly)	Low platelet numbers
Polyhydramnios	Bleeding, bruising, epistaxis
Congenital diaphragmatic hernia, spina bifida	Bernard-Soulier
Cardiology	Malignancy
Congenital heart disease (mostly conotruncal)	Skeletal
Aortic arch anomalies (right aortic arch, vascular ring)	Scoliosis
Dilated aortic root	Cervical spine anomalies
ENT /Palate/Speech	Butterfly vertebrae, 13 pairs of ribs
Palatal anomalies (velopharyngeal dysfunction, SMCP, bifid uvula, overt cleft palate, CL/P)	Recurrent patellar dislocations
Speech disorders (especially hypernasality)	Clubfoot, polydactyly, syndactyly
Otitis media (acute or chronic with effusion)	Craniosynostosis
Hearing loss (conductive, sensorineural, mixed), cochlear abnormalities	Neurology
Airway anomalies (subglottic stenosis, laryngeal web)	Hypotonia
Obstructive sleep apnea	Seizures/epilepsy
Microtia, anotia, choanal atresia	Microcephaly
Ophthalmology	Polymicrogyria, heterotopias, spina bifida, tethered cord, dystonia, Parkinsonism/Early onset Parkinson disease
Refractive errors (hyperopia/astigmatism)	General Surgery
Strabismus, exotropia/phoria, ptosis	Hernia (all types)
Sclerocornea	Surgical complications (all types)
Tortuous retinal vessels, posterior embryotoxon	Congenital diaphragmatic hernia
Odontology	Sleep
Caries	Sleep pattern disturbances, obstructive sleep apnea
Enamel defects	Cognitive Functioning and Development
Decreased saliva secretion	Delayed gross motor milestones
Delayed tooth eruption/agenesis	Fine motor difficulties
Malocclusion	Delayed bladder control
Endocrinology	Developmental coordination disorder
Hypocalcaemia/hypoparathyroidism	Speech-language delay/disorders
Hypothyroidism, hyperthyroidism	Learning difficulties, cognitive deficits, NVLD
Growth hormone deficiency	Intellectual disabilities (mostly mild)
Growth	Visuo-spatial impairments
Growth restriction in infancy and childhood	Psychiatry
Short stature	Attention deficit disorder or ADHD
Obesity in adolescence	Autism spectrum disorder
Gastroenterology and Nutrition	Anxiety disorders
Feeding difficulty	Subclinical psychotic symptoms
Constipation	Schizophrenia spectrum disorders
Gastrointestinal reflux disease, dysphagia	Depression
Aspiration, NG/G-tube feeds/Nissen fundoplication	Anorexia
Malformations (imperforate anus, Hirschsprung's, intestinal malrotation, esophageal/tracheal atresia, TEF)	
Cyclical vomiting	
Genitourinary	
Renal anomalies (e.g. hydronephrosis, renal agenesis, multicystic/dysplastic kidney)	
Dysfunctional voiding	
Males: cryptorchidism, hypospadias, phimosis	
Females: vaginal agenesis, absent uterus	

Key
Common
Less common
Rare, but clinically relevant
Common, but not requiring clinical attention

Figure 2 Features and risks in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. Figure 2 presents the associated multisystem features observed in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. The relative prevalence of each feature is indicated as a gradient of blue, with the darkest shade indicating the most common, intermediate blue specifying less common, and pale blue signifying rare but clinically relevant. White boxes denote features that may be commonly associated but do not necessarily require clinical attention. ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; CL/P, cleft lip/palate; AHA, autoimmune hemolytic anemia; ITP, immune thrombocytopenia; NG/G, nasogastric/gastric; NVLD, nonverbal learning disorder; SMCP, submucous cleft palate; TEF, tracheoesophageal fistula.

Multidisciplinary demand over time in the pediatric 22q11.2DS population



22q11.2

- 22q11.2 delesyon sendromu vakalarının büyük kısmında doğumsal defekt olmak zorunda değil.
- Ortalama IQ 75
- Psikoz prevalansı %25-40 kadar, bu oranın bir miktar altında da OSB prevalansı var (%30)
- DEHB %40 (DE baskın özellik),
- Anksiyete Boz %35 (özellikle fobi, sosyal fobi, yaygın anksiyete)
- Yaşam boyu herhangi bir psikiyatrik bozukluk riski %60 kadar
- Psikiyatrik risk fiziksel defekt riskinden bağımsız, fiziksel soruna yol açan genetik mimari ile psikiyatrik sorunlara yol açan genetik mimari birbirinden farklı gibi

Ne Yapacağız?

- Çeşitli branşlardan 285 klinisyen arasında, 2018 yılında yapılan çalışmada,
- Yalnızca 1/3'ü aldıkları uzmanlık eğitiminin genetik olarak yüksek riskli hastalarla çalışabilme konusunda yetkin kıldığını bildirmiş
- Yak. %15'i genetik sonuçları yorumlayabilmede ve pratikte kullanabilmede kendilerini yeterli bulmuşlar.
- %23 kadarı genetik bilgilerini geliştirmek için güvenilir kaynak bulabildiğini belirtmiş.
- Owusu Obeng A et al. 2018

- Teşekkürler